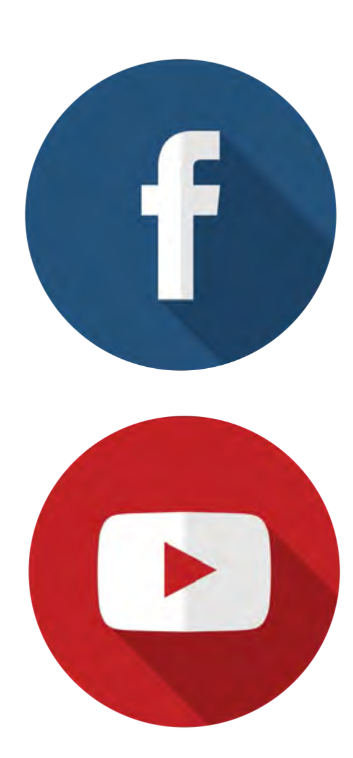
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful







Morts cellulaires et tissulaires

Introduction:

Nous utilisons le terme mort au pluriel pour rappeler que la mort peut présenter plusieurs aspects morphologiques en fonction de son étiologie, de son mécanisme, et de son mode évolutif.

Il faut savoir, que la mort peut être tout à fait physiologique pour le renouvellement de certains individus (quelques cas d'apoptose et d'autophagie).dans ce cas il s'agit de mort programmée.

Lorsque la mort fait suite à un pathologie avec des altérations irréversibles menant à la destruction cellulaire, il s'agit de mort accidentelle .

Ce que nous espérons est de connaitre exactement le niveau de stress qui mène certainement aux transformations fatales. Ce passage de l'état vital au non vital est appelé point de non retour. Il devrait être connu pour pouvoir, dans un but thérapeutique, soit le déclencher soit l'éviter.

Définition :

Une cellule morte est une cellule qui présente les critères suivants:

1/ Un métabolisme définitivement arrêté

2/elle tend à être désintégrée

3/Elle tend à être éliminée par l'organisme

-La mort cellulaire par altération cadavérique est la Putréfaction

-La mort cellulaire hors de l'organisme(après prélèvement) est Lautolyse.

Classification des morts cellulaires :

La classification des morts cellulaires avait été surtout basée sur leurs aspects morphologiques qui permettent de décrire:

a/ des formes lytiques (nécrose),

b/ des fragmentations cellulaires isolées (apoptose),

c/ des catastrophes mitotiques

d/ une autodestruction intra-cytoplasmique de la cellule par elle-même (autophagie).

e/ la cornification (mort des cellules de la couche superficielle de l'épiderme après la perte du noyau).

En fait pour mieux identifier la mort cellulaire et en plus des caractères morphologiques, une classification satisfaisante tient compte:

a/ De l'étiologie (physiologique ou pathologique)

b/ Des critères fonctionnels (accidentelle ou programmée)

c/ Des critères biochimiques (enzymes responsable)

d/ Du caractère immunologique (implication des cytokines)

e/ Du caractère biomoléculaire de cette mort (voie de signalisation utilisée)

La nécrose ou mort est accidentelle.

-Le type de mort le plus fréquemment rencontré et décrit par le pathologiste.

-Apparait au cours d'une pathologie inflammatoire, cancéreuse ou ischémique.

-Intéresse un ensemble de cellules voisines (concernées par la même agression)

-Se caractérise par des destructions des structures cytoplasmiques et nucléaires à la suite d'une agression par les enzymes libérés par rupture des membranes lysosomiales et par des enzymes extracellulaires.

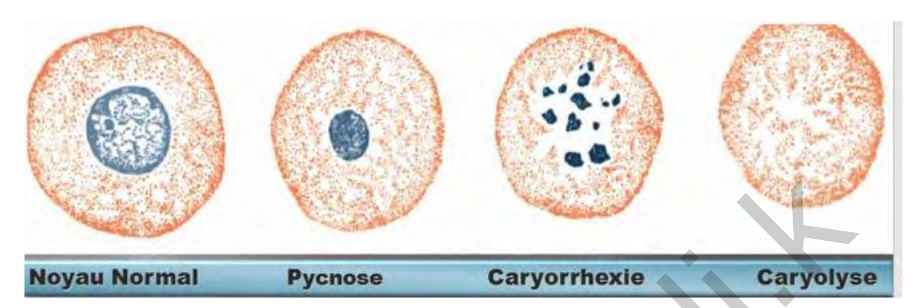
-Les protéines cytoplasmiques coagulent alors et s'imprègnent fortement par l'éosine en coloration de routine (HE)

-Le noyau qui ne transcrit plus l'ADN passe par une série de modifications létales qui sont:

1/Pycnose : rétraction et densification du noyau

2/ Carryorrhéxie fragmentation de ce noyau densifié

3/Caryolyse : lyse de ces fragments



Le devenir de la nécrose est représenté par l'une des situations suivantes :

a/ Détersion par phagocytose et installation d'une fibrose cicatricielle si le territoire est important .

b/ Liquéfaction et drainage vers l'extérieur {nécrose sous cutanée, nécrose pulmonaire extériorisée par expectoration).

c/ Imprégnation par des sels : calcification

Il existe différents types de nécroses tissulaires:

-plus une nécrose est étendue, plus la fonction de l'organe est lésée.

-la différence entre nécrose cellulaire et nécrose tissulaire est purement quantitative

-la nécrose cellulaire a une uniformité morphologique

-mais la nécrose tissulaire revêt des aspects morphologiques différents (types) dépendant directement :

a/de la nature du tissu b/des facteurs évolutifs c/ de l'agent causal.

Les types de nécroses:

1/ La nécrose de coagulation d'un grand nombre de ces cellules constitue des plages de 'matière homogène non structurée', comme coagulée. C'est le type le plus fréquemment rencontré

2/La nécrose de liquéfaction apparait comme une substance relativement fluide et 'liquéfiée'. Elle est représentée par :

a/le 'pus' .

b/ le produit de ramollissement du cerveau. Le système nerveux central est riche en enzymes hydrolytiques responsables d'une lyse cellulaire rapide et de type 'liquide'. Cette nécrose va s'enkyster et demeurer dans le cerveau tout au long d'une vie. L'importance de l'handicap que cette zone va provoquer est fonction de l'étendue et de la spécificité topographique dans le cerveau.

3/La cytostéato-nécrose se voit dans le tissu adipeux. Elle se rencontre essentiellement dans le pancréas ; au niveau de la glande mammaire elle fait suite à un traumatisme et prend une allure de pseudotumeur

4/La nécrose caséeuse est spécifique des lésions de tuberculose, causées par une mycobactérie

5/La nécrose hémorragique correspond à une nécrose de coagulation inondée de sang.

6/La momification est une mort cellulaire de type nécrotique se produisant sous l'effet d'une dessiccation (déshydratation).

conclusion

-En somme la nécrose est un enchaînement de modifications cellulaires macroscopiques et microscopiques consécutives à la mort cellulaire dans un tissu vivant (dans un tissu mort c'est la putréfaction) et accomplie par des enzymes à la suite de lésions cellulaires irréversibles.

-Ces lésions irréversibles ne sont pas dues à des altérations biomoléculaires ni à des altérations de la croissance cellulaire (auquel cas la mort serait programmée) mais à des causes extrinsèques.

-Des produits de nécrose sont déversés dans le sang, et leur recherche à des taux significatifs permet d'établir des diagnostics précoces ou post-mortem .Exp: amylases du pancréas, troponine du myocarde

Mécanisme moléculaire de la mort accidentelle

mécanismes fondamentaux des lésions cellulaires sublétales et nécrosantes

-Les mécanismes biochimiques qui interviennent dans l'apparition des lésions sont multiples. Ils ciblent les organites.

-Les lésions causées à un système conduisent à une série de réactions qui altèrent, à leur tour, d'autres systèmes. Ces troubles fonctionnels peuvent induire des lésions sublétales, c'est-à-dire des lésions pouvant s'aggraver et induire la mort cellulaire.

Les mécanismes communs aux lésions cellulaires les mieux connus sont :

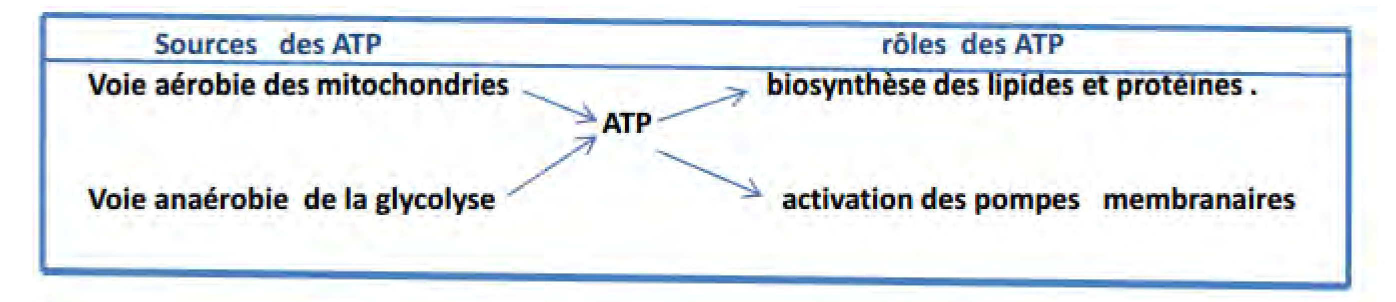
Les mécanismes communs aux lésions cellulaires les mieux connus sont :
-1/ la perte d'ATP
-2/ l'oxydation par production de métabolites de l'oxygène
-3/ troubles du métabolisme aérobie des mitochondries
- 4/ perte de l'homéostasie du calcium avec activation des phospholipases et des protéases
- 5/ anomalies de la perméabilité des membranes et de la fonction du cytosquelette

1/La perte d'ATP Les adénosine triphosphate sont produites par la voie aérobie de la phosphorilation oxydative mitochondriale et par la voie anaérobie de la glycolyse. Les ATP assurent le transport membranaire et la biosynthèse cellulaire.

Par conséquent leur absence va induire:

a/d'une part la perturbation de la pompe ionique avec pour conséquences un gonflement cellulaire,

b/et d'autre part une chute de la synthèse des protéines et des phospholipides membranaires



Toute altération de leur source va conduire à une perte de leurs fonctions avec les conséquences qui s'en suivent.

2/Perte de l'homéostasie du calcium:

à l'état normal:

-le calcium libre est en très faible quantité dans le cytosole.

-Son élimination extracellulaire est ATP dépendante .

-Le reste du calcium cellulaire est emmagasiné dans le réticulum endoplasmique et dans les mitochondries.

-Le calcium libre intervient , toujours à faible quantité, dans l'activation des enzymes cytosoliques.

Ce catalyseur est responsable des effets délétères pour la cellule si sa concentration augment, car il activerait toutes les enzymes et détruirait tous les composants cellulaires (nécrose).

Les causes de l'augmentation du calcium cytosolique sont, en réalité, intriquées et représentées par :

-L'agression de la membrane avec altération de la pompe à calcium.

-La libération du calcium lié aux mitochondries.

-La libération du calcium du réticulum endoplasmique

- La diminution des ATP.

3/Le stress oxydatif est déclenché par les métabolites réactifs de l'oxygène ou ROS (Reactive Oxygene Species)exp:OH., H_2O_2, Ocl-, O-2 ,OH est le plus dangereux .

-sont en général des produits de réduction de l'oxygène réagissant à tout ce qui les entoure.

-Ces métabolites de l'oxygène sont normalement produits dans la cellule.

-Il sont éliminés de la cellule par un système enzymatique protecteur.

mais l'élément fâcheux est le faite qu'au cours de sa dégradation un ROS peut en générer d'autres, parfois plus réactifs .

Lorsque les ROS sont produits en excès et que les enzymes protectrices sont insuffisantes pour les éliminer le stress oxydatif apparait.

Les ROS sont générés par:

a/causes intrinsèques:

-Un ROS peut en générer d'autres ROS au cours de sa dégradation.

-l'oxydation de la xantine par la xantine-oxydase (La xantine est un métabolite

de l'ATP qui s'accumule dans les tissus hypoxiques).

b/stimuli pathologiques:

-l'irradiation,

-les gazes toxiques (tétrachlorure de carbone),

-les produits chimiques (médicaments)

Enzymes et co-enzymes anti ROS
-glutation -peroxyde dismutase -catalases - coenzymes: vitamineE, vitamineC , rétinol qui est un précurseur de la vitamine A

4/Les altérations des membranes et du cytosquelette

-Elles sont représentées dans toutes les formes de lésions cellulaires.

- Elles concernent la membrane cytoplasmique les organites et la charpente de soutient cellulaire.

Les membranes sont souvent agressées par des facteurs immunitaires, ainsi l'activation de la fraction C9 du complément va provoquer des perforations transmembranaires livrant un passage au calcium extracellulaire vers le cytosole.

la perte des ATP empêche la réparation membranaire par défaut de phosphorylation.

L'activation des enzymes cytosoliques par le calcium libre altère le cytosquelette (avec perte du soutien et de la motilité cellulaires)et les autres structures cellulaires.

La membrane plasmique est sensible à divers agents chimiques ou physiques ,aux agressions infectieuses et à tant de molécules cyto-toxiques.

Morts programmées

-Les morts programmées sont régies par des gènes spécifiques qui engagent le mécanisme d'exécution de la mort cellulaire.

-Nous allons décrire dans ce chapitre

-l'apoptose,

-la mort par autophagie

-la cornification

1/ L'apoptose,

terme venant du grec apo signifiant éloignement et ptosis signifiant chute.

-C'est un phénomène actif orchestré par des gènes spécifiques et pouvant répondre à des situations pathologiques ou physiologiques

-A l'état normal toutes les cellules possèdent le gène porteur du programme de l'apoptose, mais leur croissance et leur développement sont protégés par un facteur trophique spécifique.

-C'est l'expression d'une série de séquences morphologiques bien coordonnées visant à achever la vie d'une cellule et à l'éliminer.

-Le processus apoptosique vise à:

1/ fragmenter le noyau,

2/constituer des corps apoptotiques,

3/ les éliminer par phagocytose.

La membrane cytoplasmique, tout en maintenant son intégrité, englobe les fragments nucléaires et du matériel cytoplasmique dans des bulles dites 'corps apoptotiques'

Cytologie de l'apoptose



Apoptose (processus actif):

•contraction cellulaire
•condensation de la chromatine
•fragmentation de l'ADN
•fragmentation du noyau
•maintient de l'intégrité des organites
•bourgeonnements cellulaires et formation de corps apoptotiques
•maintient de l'intégrité mb plasmique
•phagocytose des corps apoptotiques
•pas de processus inflammatoire

- Schéma des séquences apoptotiques

Rôle de l'apoptose et circonstances d'apparition

- **Intervient dans le développement physiologique** par un mécanisme d'homéostasie destiné à maintenir la forme et la taille des organes. Elle évite aussi une surpopulation cellulaire malformative.

- **intervient dans le développement embryonnaire** pour effectuer la régression de certaines structures anatomiques par exemple celle du mésonéphros en faveur du métanéphros. Elle détruit l'espace interdigital des palmes de l'embryon pour former des doigts et des orteils.

- **Elimine les cellules inactives** (vieillissement) ou **altérées**, qui ne peuvent pas être réparées.

-**Un moyen de 'self défense'** contre l'infection, impliquant des réactions immunitaires(dans l'hépatite).

- **Elimine les cellules portant des altérations génomiques** et **des mutations** nocives à leur croissance.

- **Prévient l'éclosion du cancer** en évitant une surpopulation incontrôlée.

Mécanismes moléculaires de l'apoptose

-Les mécanismes de l'apoptose s'accomplissent selon des voies biochimiques diverses, et cela, en fonction des stimuli qui vont en induire la signalisation.

-L'apoptose est exécutée par des enzymes : les caspases.

-Les enzymes concernées par l'induction du signal apoptotique vont :

1/ Désintégrer les protéines du cytosquelette et celles de l'enveloppe nucléaire.

2/ Activer les endonucléases

mécanismes apoptotiques

Les voies(facteurs mis en jeux) d'activation des enzymes proapoptotiques et de propagation du signal sont :

1 / la voie du complexe ligand/récepteur

2/ La voie mitochondriale

3/La voie immunologique avec libération de protéases lymphocytaires.

4/ La voie du facteur de transcription P53 Ces voies sont en rapport avec les circonstances d'apparition de l'apoptose

complexe cyto-toxique
lymphocyte T
lésions et mutations
DNA endommagé
hormones ou cytokines
toxique, carences en GF
ligand/récepteur

Complexe lig/rec/p,a/zym
granzymes
P53
Mitochondrie (protéine Bcl2 Cytochrome C)

Enzymes effectrices = caspases activées (catabolisantes)

2.La mort par autophagie

-Pour la cellule le phénomène de l'autophagie est nécessaire à sa progression et à la régulation de son homéostasie.

-L'autophagie a (comme l'apoptose) la capacité de remodelage tissulaire physiologique (embryologie) ou pathologique (atrophie).

-Selon les circonstances elle sera responsable, de la survie et de la protection cellulaire ou, au contraire de la mort cellulaire par autophagie:

circonstances d'apparition : elles sont diverses:

-L'hypoxie: période néonatale précoce

-les carences protéiniques : le vieillissement, Les neuropathies dégénératives

-L'irradiation: Le cancer

-L'envahissement bactérien : l'infection

L'autophagie est caractérisée par la séquestration de matériel cytoplasmique dans des vacuoles spécifiques où seront déversées les enzymes catabolytiques des lysosomes (acides hydrolytiques).

-Morphologie: La microscopie électronique permet

- d'une part, de mettre en évidence ce phénomène

-d'autre part de différencier, en fonction de leur composition, les vacuoles de surcharge (en substance quelconque) et les corps apoptotiques (qui ne sont pas intracellulaires, mais fait difficile à percevoir en microscopie optique) des autophagosomes.

3.La cornification

appelée, de même, kératinisation est la mort programmée des cellules de l'épiderme.

Elle représente l'étape terminale du programme de différenciation. Elle intéresse la partie supérieure de l'épiderme (La pluri-stratification et la formation de la couche cornée sont nécessaires à la protection de l'organisme contre l'environnement externe).

s'agit d'une mort physiologique

Morphologie : Pour se cornifier la cellule épidermique va:

1/éliminer les organites.

2/Modifier la membrane cytoplasmique.

3/Eliminer le noyau : sa chromatine se concentre, sa taille se réduit puis il disparait.

4/déverser des lipides (acides gras et céramides) dans l'espace extracellulaire.

5/ Elaborer de la kératine.

6/Desquamer.